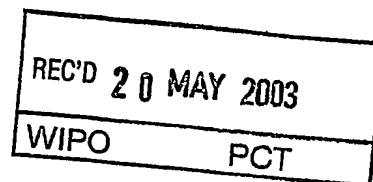


Rec'd PCT/PTO 14 OCT 2004

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 17 006.1  
**Anmeldetag:** 16. April 2002  
**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE  
**Bezeichnung:** Substituierte Indole  
**IPC:** C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 03. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Faust

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
64271 Darmstadt**

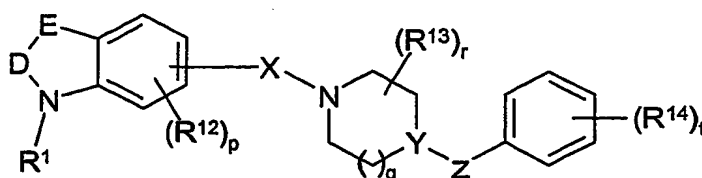
## **Substituierte Indole**

## Substituierte Indole

Die Erfindung betrifft substituierte Indole der Formel I

5

10



worin

15

R¹ für H oder A,

A für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen, und

20

D-E für R²C=CR⁴ oder R²R³C-CR⁴R⁵ steht,  
worin

25

R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig ausgewählt sind unter  
H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂,  
C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)ₙCN, (CH₂)ₙN(R⁶)₂, (CH₂)ₙN(R⁶)Ar,  
(CH₂)ₙN(R⁶)Het, (CH₂)ₙN(Ar)₂, (CH₂)ₙN(Het)₂, (CH₂)ₙCOOR⁶,  
(CH₂)ₙCOOAr, (CH₂)ₙCOOHet, (CH₂)ₙCON(R⁶)₂,  
(CH₂)ₙCON(R⁶)Ar, (CH₂)ₙCON(R⁶)Het, (CH₂)ₙCON(Ar)₂,  
(CH₂)ₙCON(Het)₂, (CH₂)ₙNR⁶COR⁶, (CH₂)ₙNR⁶CON(R⁶)₂,  
(CH₂)ₙNR⁶SO₂A, (CH₂)ₙSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)ₙSO₂NR⁶(CH₂)ₘAr,  
(CH₂)ₙSO₂NR⁶(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙS(O)ₙR⁶, (CH₂)ₙS(O)ₙAr,  
(CH₂)ₙS(O)ₙHet, (CH₂)ₙOOCR⁶, (CH₂)ₙHet, (CH₂)ₙAr,  
(CH₂)ₙCOR⁶, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘHet,  
(CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙOR⁶,  
(CH₂)ₙO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙSR⁶,  
(CH₂)ₙS(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙS(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙN(R⁶)(CH₂)ₘAr,  
(CH₂)ₙN(R⁶)(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙSO₂N(R⁶)(CH₂)ₘAr,

30

- $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $CH=N-OA$ ,  $CH_2CH=N-OA$ ,  
 $(CH_2)_nNHOA$ ,  $(CH_2)_nCH=N-Het$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,  
 $CH=CHCH_2NR^6Het$ ,  $CH=CHCH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ ,  
 $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6COOR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOCN$  oder  $(CH_2)_nNCO$  steht, worin
- 20  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
- 25  $Het$  für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)_wA$  und/oder  $OOCR^6$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest steht,
- 30  $Ar$  für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)_wA$  und/oder  $OOCR^6$  substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen steht,
- 35  $w$  für 0, 1, 2 oder 3, und

- n, m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 stehen;
- 5 X für  $(\text{CHR}^7)_g$ , oder  $(\text{CHR}^7)_h\text{-Q-(CHR}^8)_k$  steht, worin
- Q ausgewählt ist unter O, S, N- $\text{R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7\text{-O})_g$ ,  
 $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}\text{-O})_g$ , C=O, C=S,  
 10 C=NR<sup>6</sup>, CH(OR<sup>6</sup>), C(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O,  
 C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), OC(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O)O,  
 CH=N-O, CH=N-NR<sup>6</sup>, OC(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)O, S=O, SO<sub>2</sub>,  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>,
- g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
- 15 h, k unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen,  
 und
- 20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig ausgewählt sind unter für den  
 für R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen;
- Y für CH, COR<sup>11</sup>, CSR<sup>11</sup> oder N steht,
- 25 R<sup>11</sup> für H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7  
 C- Atomen steht,
- Z unabhängig unter den für X angegebenen Bedeutungen aus-  
 gewählt ist,
- 30 p, q, r unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3
- t für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
- und
- 35 Hal für F, Cl, Br oder I steht, und

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  und

$R^{14}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H  
verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  oder unabhängig voneinander für Hal, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^6$ ,  
5  $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ ,  $\text{OOCR}^6$  und/oder  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  stehen,

sowie deren Salze und Solvate, bevorzugt deren physiologisch verträgliche  
10 Salze und Solvate und insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze.

Benzylpiperidinderivate mit hoher Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren sind z.B. aus der EP 0 709 384 A1 bekannt.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die ein verbessertes Wirkprofil aufweisen, zum Beispiel eine höhere Wirksamkeit, eine höhere Selektivität oder ein breiteres Anwendungsprofil und/oder geringere Nebenwirkungen. Die neue Verbindungen sollen vorzugsweise einfach und kostengünstig herstellbar sein und sich insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln eignen.

25 Überraschend wurde gefunden, dass die Aufgabe durch die Verbindungen der Formel I gelöst wird. Insbesondere wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem zeigen sie eine besonders hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren, insbesondere zur Ifenprodil-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor (NMDA =  
30 N-Methyl-D-aspartat), die die Polyamin-Bindungsstelle allosterisch moduliert.

Der Bindungstest für [ $^3\text{H}$ ]-Ifenprodil kann nach der Methode von Schoemaker et al., Eur. J. Pharmacol. 176, 249-250 (1990) durchgeführt werden.

35 Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten. Ebenso kön-

nen die neuen Verbindungen als Analgetikum oder Anxiolytikum sowie zur Behandlung von Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien oder Infarkten verwendet werden. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Psychosen, bedingt durch überhöhte Aminosäurespiegel.

Der [ $^3\text{H}$ ]-CGP-39653-Bindungstest für die Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann beispielsweise nach der Methode von M.A. Stills et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991), durchgeführt werden. Der Test für die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist durchführbar nach der Methode von M.B. Baron et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991).

Die Wirkung gegen Morbus Parkinson, d.h. die Potenzierung des L-DOPA-induzierten kontralateralen Drehens bei hemiparkinsonischen Ratten, ist nach der Methode von U. Ungerstedt und G.W. Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970) nachweisbar.

Besonders geeignet ist die Verbindung zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfällen sowie zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirn-ödem und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie oder Anoxie.

Die genannten Wirkungen können außerdem nach den Methoden nachgewiesen oder überprüft werden, wie sie in den folgenden Literaturstellen beschrieben sind:

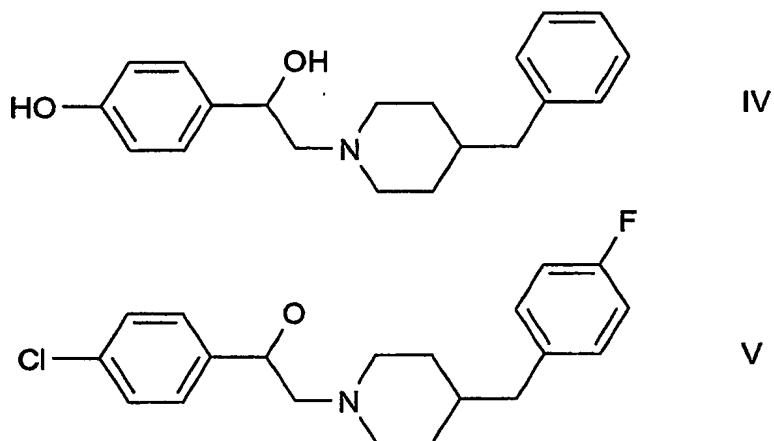
J.W. McDonald, F.S. Silverstein und M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster und G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); J.B. Bederson et al., Stroke, 17, 472-476 (1986); S. Brint et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 8, 474-485 (1988).

Aus den nachfolgend aufgeführten Literaturstellen sind verschiedene Antagonisten bekannt, die verschiedene Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors blockieren können:

W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink und G. Quack, Drug, News & Perspectives 8, 261 (1995), K.R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs 3, 1021

(1994) und J.J. Kulagowski und L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37, 4053 (1994).

Ifenprodil und Eliprodil der Formeln IV bzw. V können den NMDA-Rezeptor blockieren, indem sie eine Wechselwirkung mit der modulatorischen Polyamin-Bindungsstelle eingehen (C.J. Carter, K.G.Lloyd, B. Zivkovic und B. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 475 (1990)).



Da Ifenprodil und Eliprodil mit der Polyamin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor wechselwirken, kann die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Spermin-stimulierten [<sup>3</sup>H]MK-801 (Dizocilpine) - Bindungstest ermittelt werden.

In der Gegenwart von Sättigungskonzentrationen von Glycin und NMDA, kann Spermin noch die Bindung von MK-801 erhöhen, die durch Ifenprodil, Eliprodil und ganz besonders wirksam durch die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibiert wird.

Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem [<sup>3</sup>H]GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) - Freisetzungstest, analog J. Dreijer, T. Honoré und A. Schousboe, J. Neurosci. 7, 2910 (1987), der als in-vitro-Modell die antagonistische Funktion in der Zelle beschreibt, getestet werden.



Gegenstand der Erfindung sind demgemäß die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Antagonisten an Rezeptoren von exzitatorischen Aminosäuren, wie z.B. Glutaminsäure bzw. deren Salze.

5

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitor

10

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

15

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

20

25

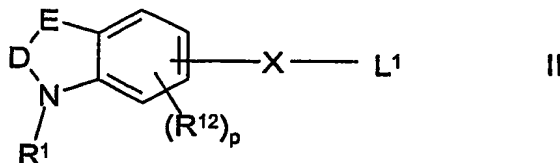
Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

30

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

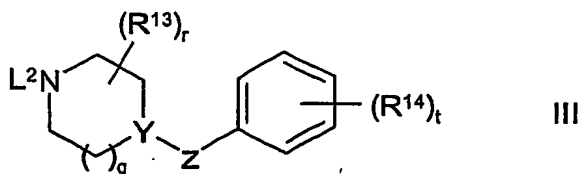
35



worin

$L^1$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ , D, E,  $R^{12}$ , p und X die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel III,



worin

$L^2$  H oder ein Metallion bedeutet und q, Y, Z,  $R^{13}$ , r,  $R^{14}$  und t die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und gegebenenfalls

d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest, der 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome aufweist und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1-, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. So kann beispielsweise eine Methylgruppe (Alkylrest mit 1 Kohlenstoffatom) 1-, 2- oder 3-fach mit

- Halogen substituiert sein, und eine Ethylgruppe (Alkylrest mit 2 Kohlenstoffatomen) 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-fach mit Halogen substituiert sein.
- Für Alkylgruppen mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen gilt vorzugsweise das gleiche wie für Ethylgruppen. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch für n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder Hexyl.
- Der Ausdruck "Alkenyl" umfasst vorzugsweise ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 10 und insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, und insbesondere Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.
- Der Ausdruck "Alkoxyalkyl" umfaßt vorzugsweise geradkettige Reste der Formel  $C_uH_{2u+1}-O-(CH_2)_v$ , worin u und v jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 bedeuten. Besonders bevorzugt ist u = 1 und v 1 bis 4.
- Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.
- Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Cycloalkyl, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $S(O)_wA$  und/oder  $OOCR^6$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.
- Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A und/oder Hal substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest. Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 4-Morpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl, 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, das unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein

kann, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I wie vorstehend beschrieben, worin  $R^1$ , p, q, r, w, Ar Het und Hal die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und worin
- 10 A für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder verzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, und
- 15 D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$ , insbesondere für  $R^2C=CR^4$ , steht, worin  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter H, A und Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und
- 20  $R^4$  für Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nS(O)_wA$ ,  $(CH_2)_nOOCR^6$ ,  $(CH_2)_nCOR^6$ ,
- 25  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSR^6$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,
- 30  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,
- 35  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,

- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$  oder  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$  und insbesondere für Hal,  $\text{CH}_2\text{Hal}$ ,  
 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ ,  $\text{C}(\text{Hal})_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ , steht,
- 5
- m für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht und
- 10
- n für 0, 1, 2 oder 3 und insbesondere für 0 oder 1 steht;
- X für  $(\text{CHR}^7)_g$  oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin
- 15
- Q ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N}-\text{R}^6$ ,  $(\text{O}-\text{CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7-\text{O})_g$ ,  
 $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O}-\text{CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}-\text{O})_g$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  
 $\text{C}=\text{NR}^6$ ,  $\text{C}(\text{OR}^6)(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ ,  
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  
 $\text{CH}=\text{N}-\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^6$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$  und  $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ,
- 20
- g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 2, 3 oder 4 steht,
- k für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und insbesondere für 1, 2 oder 3 steht, und
- 25
- $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den für  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$  angegebenen Bedeutungen;
- 30
- Y für CH,  $\text{COR}^{11}$  oder N steht,
- $\text{R}^{11}$  für H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C- Atomen steht,
- 35
- Z für  $(\text{CHR}^7)_g$  oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin

Q ausgewählt ist unter O, S, N-R<sup>6</sup>, (O-CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>7</sup>-O)<sub>g</sub>, (O-CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>)<sub>g</sub>, (CHR<sup>9</sup>CHR<sup>10</sup>-O)<sub>g</sub>, C=O, CH(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>, wobei g in Z vorzugsweise für 1 oder 2 und k in Z vorzugsweise für 0 oder 1 steht, und

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup> oder unabhängig voneinander für F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(NH)NOH oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> stehen,

sowie deren Solvate und Salze.

Vorzugsweise ist die Summe aus n und m größer als Null.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht n für 0 oder 1 und insbesondere für 0.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht n in den Resten R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup>, bevorzugt in den Resten R<sup>2</sup> und/oder R<sup>4</sup> und insbesondere im Rest R<sup>4</sup> für 0.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia) bis In) ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die vorstehend angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia) R<sup>1</sup> H bedeutet;

in Ib) R<sup>1</sup> H bedeutet, und  
D-E für R<sup>2</sup>C=CR<sup>4</sup> steht;

in Ic) R<sup>1</sup> H bedeutet, und  
D-E für R<sup>2</sup>C=CR<sup>4</sup> steht,

		$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
5			
	in Id)	$R^1$ D-E $R^2$	H bedeutet, und für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
10			
		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
15			
	in Ie)	$R^1$ D-E $R^2$	H bedeutet, und für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
20			
		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet und für H oder A steht;
25		$R^6$	
	in If)	$R^1$ D-E $R^2$	H bedeutet, und für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
30			
		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ ,
35			

			$(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ und $\text{H}$ oder $\text{A}$ bedeutet, und für 0 oder 1 steht;
5		$\text{R}^6$ $n$	
	in lg)	$\text{R}^1$ D-E $\text{R}^2$	$\text{H}$ bedeutet, und für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht, $\text{H}$ , Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
10		$\text{R}^4$	$\text{H}$ , Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ und
15		$\text{R}^6$ $n$ $\text{X}$	$\text{H}$ oder $\text{A}$ bedeutet, für 0 oder 1 steht, $(\text{CHR}^7)_g$ bedeutet, worin $g$ für 2, 3 oder 4 steht, oder $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$ bedeutet, worin $k$ für 1, 2 oder 3 steht;
20	in lh)	$\text{R}^1$ D-E $\text{R}^2$	$\text{H}$ bedeutet, und für $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ steht, $\text{H}$ , Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ bedeutet;
25		$\text{R}^4$	$\text{H}$ , Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $\text{CH}_2\text{Hal}$ , $\text{CH}(\text{Hal})_2$ , $\text{C}(\text{Hal})_3$ , $\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^6$ , $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)_2$ $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_w\text{R}^6$ und
30		$\text{R}^6$ $n$ $\text{X}$	$\text{H}$ oder $\text{A}$ bedeutet, für 0 oder 1 steht, $(\text{CHR}^7)_g$ bedeutet, worin $g$ für 2, 3 oder 4 steht, oder $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$ bedeutet, worin $k$ für 1, 2 oder 3 steht und $\text{Q}$ ausgewählt ist unter $\text{O}$ , $\text{S}$ , $\text{N}-\text{R}^6$ , $\text{CONR}^6$ , $\text{C}=\text{O}$ , $\text{C}=\text{S}$ , $\text{S}=\text{O}$ , $\text{SO}_2$ , $\text{SO}_2\text{NR}^6$ und $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ;
35			



5	in li)	R <sup>1</sup> D-E R <sup>2</sup>	H bedeutet, und für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
10		R <sup>4</sup>	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> und
15		R <sup>6</sup> n X	H oder A bedeutet, für 0 oder 1 steht, (CHR <sup>7</sup> ) <sub>g</sub> bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder Q-(CHR <sup>8</sup> ) <sub>k</sub> bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, N-R <sup>6</sup> , CONR <sup>6</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NR <sup>6</sup> und NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> , und
20		R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup>	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A;
25	in lj)	R <sup>1</sup> D-E R <sup>2</sup>	H bedeutet, und für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
30		R <sup>4</sup>	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> und
35		R <sup>6</sup> n X	H oder A bedeutet, für 0 oder 1 steht, (CHR <sup>7</sup> ) <sub>g</sub> bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder Q-(CHR <sup>8</sup> ) <sub>k</sub> bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, N-R <sup>6</sup> , CONR <sup>6</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NR <sup>6</sup> und NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> ,

		$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A, und
		Y	CH, COR <sup>11</sup> oder N bedeutet;
5			
	in Ik)	$R^1$	H bedeutet, und
		D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
		$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
10		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> und
15		$R^6$	H oder A bedeutet,
		n	für 0 oder 1 steht,
		X	(CHR <sup>7</sup> ) <sub>g</sub> bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder Q-(CHR <sup>8</sup> ) <sub>k</sub> bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, N-R <sup>6</sup> , CONR <sup>6</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NR <sup>6</sup> und NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> ,
20		$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
		Y	CH, COR <sup>11</sup> oder N, und
25		$R^{11}$	H oder A bedeutet;
	in IL)	$R^1$	H bedeutet, und hieß
		D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
		$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
30		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> und
35			

5		$R^6$	H oder A bedeutet,
		n	für 0 oder 1 steht,
		X	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder $Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ,
		$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
10		Y	CH, $COR^{11}$ oder N,
		$R^{11}$	H oder A, und
		Z	$CH_2$ , $CH_2CH_2$ , HCOH, O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ oder $C=O$ bedeutet;
15	in Im)	$R^1$	H bedeutet, und
		D-E	für $R^2C=CR^4$ steht,
		$R^2$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ bedeutet;
20		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, $CH_2Hal$ , $CH(Hal)_2$ , $C(Hal)_3$ , $NO_2$ , $(CH_2)_nCN$ , $(CH_2)_nCOOR^6$ , $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ , $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ oder $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ und
		$R^6$	H oder A bedeutet,
		n	für 0 oder 1 steht,
25		X	$(CHR^7)_g$ bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder $Q-(CHR^8)_k$ bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ , $C=O$ , $C=S$ , $S=O$ , $SO_2$ , $SO_2NR^6$ und $NR^6SO_2$ ,
		$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
		Y	CH, $COR^{11}$ oder N,
30		$R^{11}$	H oder A, und
		Z	$CH_2$ , $CH_2CH_2$ , HCOH, O, S, $N-R^6$ , $CONR^6$ oder $C=O$ bedeutet, und
35			

		$R^{12}$	unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, NO <sub>2</sub> , OR <sup>6</sup> , N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COOR <sup>6</sup> , CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COR <sup>6</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> und S(O) <sub>w</sub> A;
5	in In)	$R^1$ D-E $R^2$	H bedeutet, und für R <sup>2</sup> C=CR <sup>4</sup> steht, H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> bedeutet;
10		$R^4$	H, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CH <sub>2</sub> Hal, CH(Hal) <sub>2</sub> , C(Hal) <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>6</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> S(O) <sub>w</sub> R <sup>6</sup> und
15		$R^6$ n X	H oder A bedeutet, für 0 oder 1 steht, (CHR <sup>7</sup> ) <sub>g</sub> bedeutet, worin g für 2, 3 oder 4 steht, oder Q-(CHR <sup>8</sup> ) <sub>k</sub> bedeutet, worin k für 1, 2 oder 3 steht und Q ausgewählt ist unter O, S, N-R <sup>6</sup> , CONR <sup>6</sup> , C=O, C=S, S=O, SO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NR <sup>6</sup> und NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> ,
20		$R^7, R^8$	unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und A,
		Y	CH, COR <sup>11</sup> oder N,
25		$R^{11}$ Z	H oder A, und CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , HCOH, O, S, N-R <sup>6</sup> , CONR <sup>6</sup> oder C=O bedeutet,
		$R^{12}$	unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, NO <sub>2</sub> , OR <sup>6</sup> , N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COOR <sup>6</sup> , CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COR <sup>6</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> und S(O) <sub>w</sub> A, und
30		$R^{14}$	unabhängig ausgewählt ist unter A, Hal, CN, NO <sub>2</sub> , OR <sup>6</sup> , N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COOR <sup>6</sup> , CON(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , COR <sup>6</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> und S(O) <sub>w</sub> A.

35 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht in den Teilformeln Ia) bis In) der Rest R<sup>2</sup> für H, A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Hal, insbesondere F

oder Br, CN, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, besonders bevorzugt für H, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder CN; und R<sup>4</sup> für H, A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder O-Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Hal, insbesondere F oder Br, CN, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, besonders bevorzugt für CN. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform steht R<sup>2</sup> insbesondere dann für H oder A, wenn R<sup>4</sup> für Hal, NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOR<sup>6</sup> oder CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> und insbesondere für CN steht. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I vorzugsweise einen oder zwei Substituenten R<sup>12</sup> und besonders bevorzugt keinen Substituenten R<sup>12</sup> auf. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I besonders bevorzugt vorzugsweise einen oder zwei Substituenten R<sup>13</sup> und ganz besonders bevorzugt keinen Substituenten R<sup>13</sup> auf. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung der Formel I vorzugsweise keinen, einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> und insbesondere einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> auf. Wenn die Verbindung der Formel I einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> aufweist, sind diese vorzugsweise ausgewählt unter F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub> und OCF<sub>3</sub> und insbesondere ausgewählt unter F, CF<sub>3</sub> und OCF<sub>3</sub>.

20

In einer speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin D-E für R<sup>2</sup>C=CR<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> für H oder Methyl und R<sup>4</sup> für CN steht, sowie deren Solvate und Salze.

25

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin X für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, worin R<sup>7</sup> für H und g für 2 steht), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, worin R<sup>7</sup> für H und g für 3 steht) oder OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin h für 0, R<sup>8</sup> für H und k für 2 steht) steht, sowie deren Solvate und Salze.

30

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin Y für CH, CHOH (d. h. für

35

COR<sup>11</sup>, worin R<sup>11</sup> für H steht) oder N und insbesondere für CH steht, sowie deren Solvate und Salze.

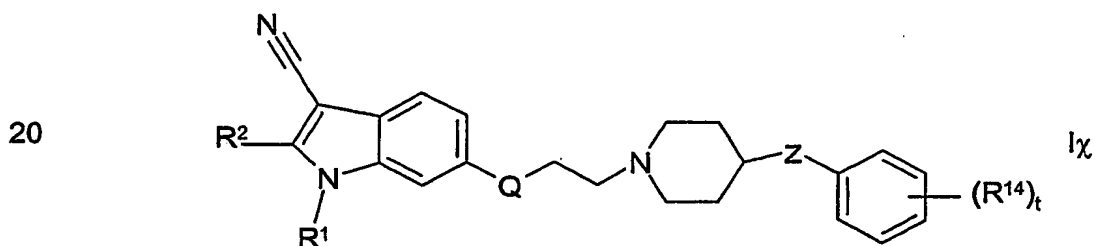
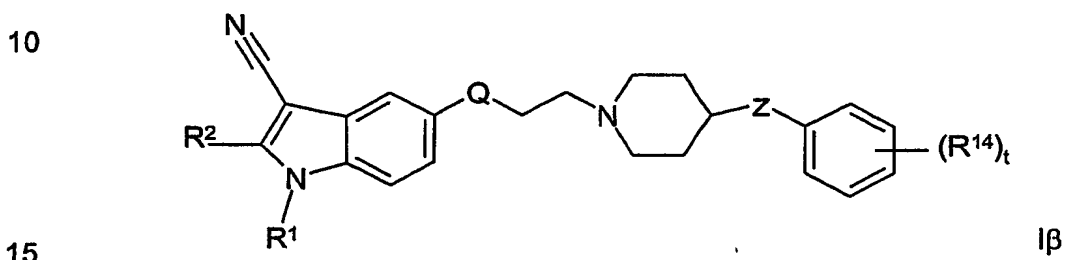
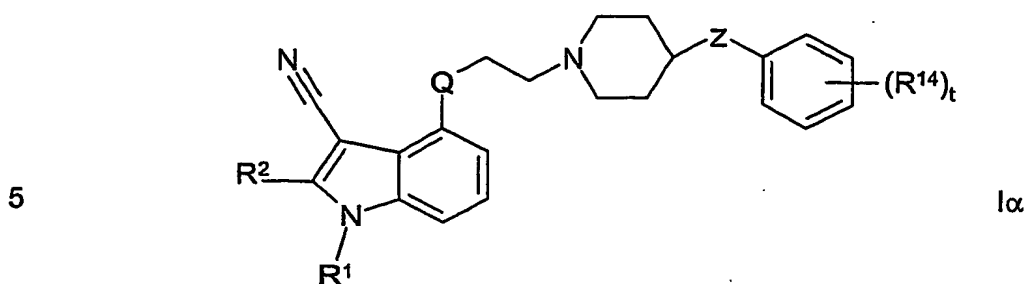
5 In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), worin Z für CH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, worin R<sup>7</sup> für H und g für 1 steht), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>g</sub>, worin R<sup>7</sup> für H und g für 2 steht), OCH<sub>2</sub> (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin Q für O, h für 0, R<sup>8</sup> für H und k für 1 steht), O (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin Q für O und h und k für 0 steht), S (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin Q für S und h und k für 0 steht), C=O (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin Q für C=O und h und k für 0 steht), oder NH (d. h. für (CHR<sup>7</sup>)<sub>h</sub>-Q-(CHR<sup>8</sup>)<sub>k</sub>, worin Q für N-R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> für H und h und k für 0 steht) steht, besonders bevorzugt für CH<sub>2</sub>, O, NH und CHOH und insbesondere für CH<sub>2</sub> oder O steht,  
10  
15 sowie deren Solvate und Salze.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis In), welche die Merkmale einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Ausführungsformen und insbesondere die Merkmale aller vorstehend beschriebenen Ausführungsformen umfasst.  
20

In den Verbindungen der Formel I steht X, bezogen auf den Indol-Stickstoff, vorzugsweise in der 4-, 5- oder 6-Position, besonders bevorzugt 4-Position oder 6-Position und insbesondere in 4-Position des Indolrestes (gemäß der IUPAC-Nomenklatur für Indol-Systeme).  
25

In den Verbindungen der Formel I stehen die Substituenten R<sup>14</sup> vorzugsweise in ortho- und/oder para-Stellung, bezogen auf Z.  
30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher besonders bevorzugt Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ix  
35

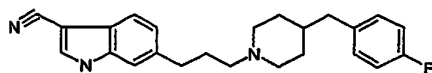


25 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, Z, R<sup>14</sup> und t wie vorstehend und insbesondere wie in vorstehenden Teilformeln Ia) bis In) und/oder den vorstehenden Ausführungsformen definiert sind.

30 Besonders bevorzugt steht in den Verbindungen der Formeln I $\alpha$ , I $\beta$  und I $\chi$  (R<sup>14</sup>)<sub>t</sub> für einen Fluorsubstituenten in para-Stellung oder für zwei Fluorsubstituenten, von denen einer in para- und einer in meta-Stellung, bezogen auf Z, steht. Ferner steht in den Formeln I $\alpha$ , I $\beta$  und I $\chi$  vorzugsweise R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> für H, Q für CH<sub>2</sub> und Z für O oder CH<sub>2</sub>.

35 In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter

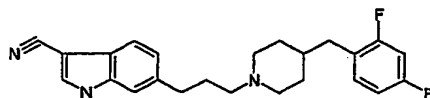
a)



6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril  
(= EMD 410130)

5

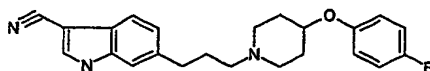
b)



6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril (= EMD 432514);

10

c)

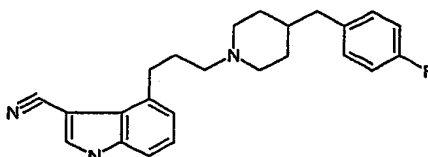


6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril (= EMD 432515) ;

15

20

d)



25

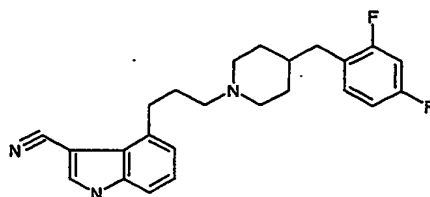
4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril  
(= EMD 432517) ;

30

e)

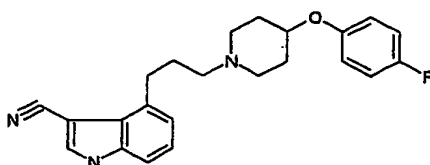
35





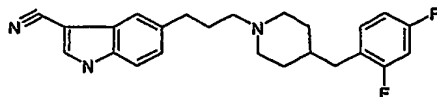
4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (= EMD 432572);

f)



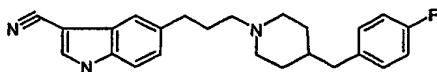
4-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril  
(= EMD 432574)

g)



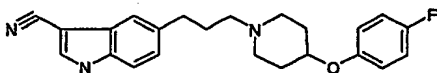
5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

h)



5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

i)



5-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

sowie deren Salzen und Solvaten, bevorzugt deren physiologisch verträglichen Salzen und Solvaten und insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, abhängig von der Auswahl der vorstehend beschriebenen Substituenten und Reste, ein oder mehrere chirale Zentren, insbesondere ein oder mehrere chirale Kohlenstoffatome, aufweisen. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung definierter Zusammensetzung ein oder mehrere chirale Zentren aufweist, kann diese Verbindung definierter Zusammensetzung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen solchen Stereoisomere erfindungsgemäßer Verbindungen, die sowohl als einzelne, stereochemisch einheitliche Verbindungen, als auch als Gemische zweier oder mehrerer stereochemisch einheitlicher Verbindungen vorliegen können. Im Falle von Gemischen zweier oder mehrerer Stereoisomere können die einzelnen Stereoisomere in unterschiedlichen oder gleichen Anteilen vorliegen. Bei Gemischen aus zwei Stereoisomeren, in gleichen Anteilen vorliegen und optische Antipoden darstellen, spricht man von racemischen Gemischen. Racemische Gemische von Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe, z. B. die Verbindungen der Formel II und/oder III können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Verbindung der Formel I kann vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Benzylpiperidin, Phenoxypiperidin oder Derivaten davon, insbesondere 4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin, 4-(2,4-Difluorbenzyl)-piperidin oder 4-(4-Fluorphenoxy)-piperidin, umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind entweder neu oder literaturbekannt bzw. handelsüblich. In jedem Fall können sie jedoch nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet  $L^1$  vorzugsweise Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe, insbesondere eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe, wie eine Alkylsulfonyloxy-Gruppe mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppe mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy), oder eine Diazoniumgruppe.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet  $L^2$  vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen bildet sich oft ein Komplex aus Metallion und zwei oder mehreren Verbindungen der Formel III, wobei der Komplex stöchiometrisch in der Regel so viele Verbindungen der Formel III umfasst, wie es der Wertigkeit des Metallion entspricht.

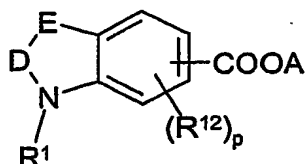
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Als säurebindende Mittel kommen alle in der organischen Synthesechemie üblichen Basen, sowohl anorganische als auch organische, bevorzugt organische Basen, in Betracht. Beispiele für geeignete organische Basen sind Triethylamin, Diisopropylamin (DIPEA), Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin. Auch der Zusatz einer anorganischen Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa

-30° und 180°, normalerweise zwischen -20° und 140°, bevorzugt zwischen -10° und 130° und insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 120°. In vielen Fällen ist es günstig, die Umsetzung einer Ausgangsverbindung der Formel II mit einer Ausgangsverbindung der Formel III bei vergleichsweise hohen Temperaturen durchzuführen, beispielsweise bei einer Temperatur im Bereich von 70° bis 130°, bevorzugt 80° bis 120° und insbesondere 90° bis 110°, z. B. bei etwa 100°. Bei einer Umsetzung in diesem Temperaturbereich ist es in vielen Fällen günstig, eine organische Base, wie Triethylamin oder Diisopropylamin, oder bevorzugt eine anorganische Base, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat und insbesondere Natriumhydrogencarbonat, zu verwenden.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

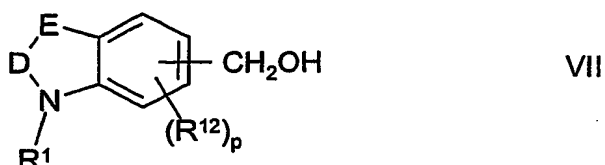
Die Ausgangsverbindungen der Formel II, insbesondere solche, bei denen X für  $(\text{CHR}^7)_3$  und vorzugsweise für einen Propylenrest, d. h. für  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  steht, lassen sich vorteilhaft in einer mehrstufigen Synthesesequenz herstellen, die von einer Verbindung der Formel VI



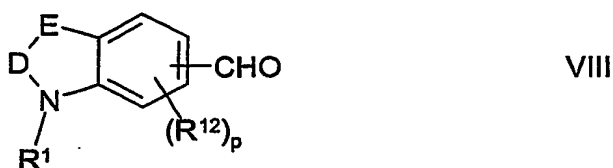
VI

ausgeht.

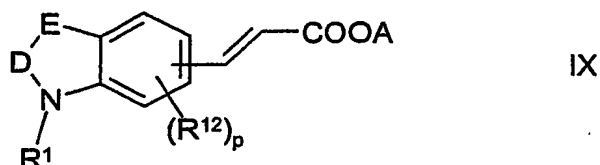
In einem ersten Schritt wird die Estergruppe COOA der Verbindung der Formel VI zu einer Hydroxymethyl-Gruppe CH<sub>2</sub>-OH reduziert, beispielsweise mit Hydriden, vorzugsweise komplexen Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid. Man erhält so ein Hydroxymethyl-Derivat der Formel VII,



welches in einem zweiten Schritt mit einem Oxidationsmittel, wie beispielsweise Braunstein (MnO<sub>2</sub>), in ein Aldehyd-Derivat der Formel VIII

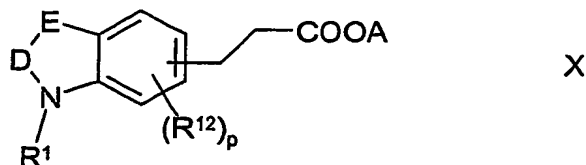


20 überführt werden kann. Das Aldehyd-Derivat der Formel VIII kann in einem dritten Reaktionsschritt mit einem Essigsäure-Derivat CH<sub>3</sub>-COOA, vorzugsweise Ethylacetat und insbesondere Methylacetat, kondensiert werden (Aldolkondensation). Die Kondensation wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen durchgeführt, beispielsweise mit Alkoholaten, wie Natriummethanolat oder Natriumethanolat, als Base. Man erhält in diesem dritten Schritt ein Acrylat-Derivat der Formel IX,

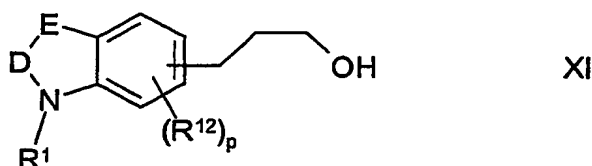


welches in einem vierten Schritt zu einer Verbindung der Formel X

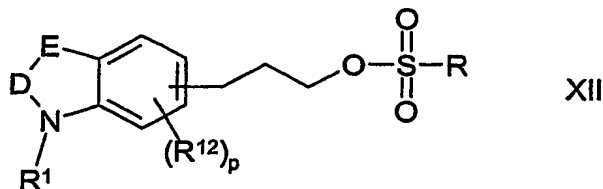
35



hydriert werden kann, z. B. in einer Wasserstoff-Atmosphäre in Gegenwart eines Platinmetall-Katalysators, wie beispielsweise Palladium/Kohlenstoff. Die Verbindung der Formel X kann anschließend in einem fünften Schritt zu einem Alkohol-Derivat der Formel XI

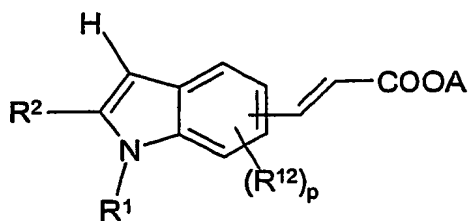


reduziert werden. Als Reduktionsmittel für diesen Schritt kommen beispielsweise Metall- oder Borhydride und insbesondere komplexe Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, und sogenannte deaktivierte komplexe Hydride, wie  $\text{LiAl(OR)}_x\text{H}_{4-x}$ , worin X für 1, 2 oder 3 und R für Alkylreste mit 1 bis von Kohlenstoffen steht. Ein für diese Reduktion geeignetes deaktivierte komplexes Hydrid ist unter dem Namen Vitride handelsüblich. Der Einsatz der so genannten deaktivierten komplexen Hydride ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn man eine selektive Reduktion der COOA-Gruppe der Verbindung X zu einer Alkohol-Gruppe gemäß Formel XI in Gegenwart von anderen anderen, durch übliche Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, reduzierbaren Gruppen, wie beispielsweise Nitril-Gruppen, erreichen möchte. Die Verbindung XI ist ein Beispiel für eine Verbindung der Formel II, worin X für  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{L}^1$  für OH steht. Vorzugsweise überführt man eine Verbindung der Formel XI in eine Verbindung der Formel XII,



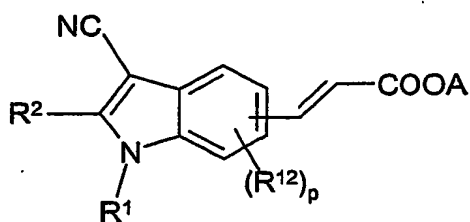
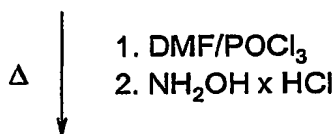
worin die OH-Gruppe reaktionsfähig verestert ist, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkylaminen und insbesondere Triethylamin oder Diisopropylamin. Die Verbindungen der Formel XI oder vorzugsweise der Formel XII werden anschließend mit einer Verbindung der Formel III, worin  $L^2$  vorzugsweise für H steht, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und insbesondere Alkalimetallhydrogencarbonaten.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für CN steht, ist es vorteilhaft, von Verbindungen der Formel VI auszugehen, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht, und diese zunächst wie vorstehend beschrieben zu Verbindungen der Formeln VII, VII VIII und IX umzusetzen, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht. Die Umwandlung von  $R^2$  und/oder  $R^4$  von H in CN wird dann bevorzugt so durchgeführt, dass man zunächst Dimethylformamid mit Phosphorylchlorid reagieren lässt, eine Verbindung der Formel IX, in der D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für H steht und insbesondere eine Verbindung der Formel IXa, in der D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und  $R^4$  für H steht, zugibt, das Reaktionsgemisch vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 150 °C und insbesondere 80 bis 130 °C reagieren lässt, vorzugsweise für eine Zeit im Bereich von zehn Minuten bis zwei Stunden und insbesondere 30 bis 90 Minuten. Anschließend setzt man das Reaktionsgemisch mit Hydroxylammoniumchlorid (= Hydroxylamin-Hydrochlorid) um. Die Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid wird vorzugsweise in einem Temperaturbereich wie vorstehend beschrieben und in einen Zeitraum von 2 bis 60 Minuten und insbesondere 5 bis 30 Minuten durchgeführt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise hydrolysiert und die Verbindung der Formel IX, worin D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und/oder  $R^4$  für CN steht, oder, wenn man eine Verbindung der Formel IXa eingesetzt hat, die Verbindung der Formel IXb, worin D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  für H und  $R^4$  für CN steht, nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden isoliert.



IXa

(Verbindung IX mit  
D-E =  $R^2C=CR^4$ ;  $R^4 = H$ )



IXb

(Verbindung IX mit  
D-E =  $R^2C=CR^4$ ;  $R^4 = CN$ )

Das vorstehende Verfahren eignet sich insbesondere für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IX, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$  und  $R^2$  und  $R^4$  für H steht, in Verbindungen der Formel IX, in denen D-E für  $R^2C=CR^4$ ,  $R^2$  für H und  $R^4$  für CN steht.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäu-



re, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die Erfindungsgemäßen Verbindungen können als Therapeutika, Diagnostika und/oder Kosmetika beziehungsweise zusammen mit einem oder mehreren von den erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedenen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen in Therapeutika, Diagnostika und oder Kosmetika verwendet werden. Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen, diagnostischen und/oder kosmetischen Formulierungen eingesetzt. Solche Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

Beispiele für solche Formulierungen sind wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Liposome, Salze, Pasten, bioabbaubare Polymere, Nanopartikel, Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Pillen, Granulate, Pulver, Aerosole, Tropfen oder Sprays.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Formulierungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, können an Mensch oder Tier verabreicht werden, z. B. lokal oder systemisch und insbesondere oral, intravenös, intraperitoneal, subkutan, transdermal, nasal, buccal und/oder iontophoretisch.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

25 Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ei-

nes ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5 Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als exzitatorische Aminosäure-Antagonist bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen verwendet  
10 werden.

Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch  
15 unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.  
20

Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil, wie z.B. Ifenprodil, verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen  
25 etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom  
30 Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei vergleichsweise leichter Herstellbarkeit ein vorteilhaftes Wirkprofil. So zeigen erfindungsgemäße Verbindungen in Rezeptorbindungstests eine Affinität zur Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors bereits in nanomolaren Konzentrationen. Vorzugsweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen darüber hinaus als Polyamin-Antagonisten mit bevorzugt selektiver Bindung am NR2B-Rezeptor der NMDA-Unterrezeptor-Klasse durch keine oder eine nur sehr geringe Verlängerung des QT-Segments im Elektrokardiogramm aus.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet gegebenenfalls die organische Phase, z. B. über Natriumsulfat, dampft die organische Phase ein und reinigt den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie, z. B. an Kieselgel, und/oder durch Kristallisation.

#### Beispiel 1

Herstellung von 4-{3-[4-(Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (= EMD 432517)

##### 1.1. Schritt a: Herstellung von 4-Hydroxymethylindol (2)

Eine Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Schutzgasatmosphäre ( $\text{N}_2$ ) so mit einer Lösung von 25 g 4-Indolcarbonsäure-methylester (1) in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt, dass die Temperatur des Reaktionsgemischs 40 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch noch etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur (25 °C), bis der 4-Indolcarbonsäuremethylester vollständig umgesetzt ist. Anschließend hydrolysiert man das Reaktionsgemisch durch Zugabe von

Eiswasser (etwa 100 ml) und filtriert das Hydrolysat über ein Bett aus Kieselgur ab. Nach destillativer Entfernung des Tetrahydrofurans wird die erhaltene wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 16,0 g (76% der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von 4-Hydroxymethylindol (2).

#### 1.2. Schritt b: Herstellung von 4-Formylindol (3)

Eine Lösung von 74 g 4-Hydroxymethylindol (2) in 3 Litern Dichlormethan wird unter Rühren langsam mit Braunstein ( $\text{MnO}_2$ ) versetzt und anschließend 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur ab und engt das Filtrat ein. Den erhaltenen kristallinen Rückstand verrührt man mit Cyclohexan und filtriert im Vakuum. Nach Trocknen erhält man 63 g (86% der Theorie) kristallines 4-Formylindol (3).

#### 1.3. Schritt c: Herstellung von 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäuremethylester (4)

Zu 300 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren bei 5 °C unter Schutzgas ( $\text{N}_2$ ) 48 g Natriummethanolat, kühlt die Suspension auf 0 °C, gibt bei 0 bis 3 °C Tropfenweise 70 ml Methylacetat zu und rührt weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man unter Rühren eine Lösung aus 43 g 4-Formylindol (3) in 300 ml Tetrahydrofuran hinzu, wobei die Temperatur 3 °C nicht übersteigt. Anschließend rührt man noch zwei Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in Methylacetat gelöst und mit Wasser extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 35 g (59% der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäuremethylester (4).

1.4. Schritt d: Herstellung von Indol-Carbonitril 5

5 Zu 100 ml Dimethylformamid tropft man unter Kühlung im Eisbad Phosphorylchlorid, sodass die Temperatur des Gemisches etwa 20 bis 30 °C beträgt. Anschließend gibt man Tropfenweise bei Raumtemperatur eine Lösung von 25 g 3-(1H-Indol-4-yl)-acrylsäure in 100 ml Dimethylformamid zu wobei die Temperatur auf 60 °C ansteigt. Anschließend rührt man eine Stunde bei 125 °C. Danach gibt man 10 eine warme Lösung von 17,2 g Hydroxylammoniumchlorid in 100 ml Dimethylformamid zu und rührt noch 15 Minuten bei 120 °C. Man kühlt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und tropft es unter Rühren auf Eiswasser, wobei beige gefärbte Kristalle ausfallen. Man rührt weitere zwei Stunden, filtriert ab und trocknet den kristallinen Rückstand über Nacht bei 120 °C im Vakuum. Man erhält 23,5 15 g (84 % der Theorie) eines leicht beige gefärbten kristallinen Rückstands von Indol-Carbonitril 5.

1.5. Schritt e: Herstellung von Verbindung 6

20 5 g Indol-Carbonitril 5 werden unter Schutzgasatmosphäre (N<sub>2</sub>) in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) versetzt und bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit Wasserstoff bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel 25 befreit. Der Rückstand wird in Methylacetat aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluenten gereinigt. Man erhält 4,2 g (84% der Theorie) beige gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 6. 30

1.6. Schritt f: Herstellung von Verbindung 7

35 Unter Schutzgasatmosphäre löst man 18,2 g von Verbindung 6 in 1000 ml Tetrahydrofuran und kühlt die Lösung auf 0 °C. Anschließend tropft man eine Lösung aus 60 ml Vitride in 60 ml Toluol so

zu, dass die Temperatur im Bereich von 2 bis 8 °C bleibt und rührt weitere drei Stunden bei 5 °C. Während der Zugabe des Vitride kann sich ein Niederschlag bilden, welcher jedoch in der Regel beim anschließenden Rühren wieder auflöst. Überschüssiges Vitride wird durch Zugabe von 250 ml Wasser hydrolysiert, wobei ein Niederschlag ausfallen kann. Man gibt weitere 200 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat zu und lässt über Nacht stehen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, der Rückstand verworfen und die Phasen des Filtrats getrennt. Die organische Phase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluenten gereinigt. Man erhält 13,5 g (84% der Theorie) beige gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 7.

1.7. Schritt g: Herstellung von Verbindung 8

Eine Lösung von 6 g der Verbindung 7 in 80 ml Dichlormethan und 80 ml Tetrahydrofuran wird auf 2 °C gekühlt. Man gibt 2,3 ml Methansulfonsäurechlorid zu, rührt kurz und gibt anschließend bei 2 bis 5 °C 5,3 ml Triethylamin zu. Anschließend rührt man noch 2 Stunden bei 2 °C. Danach gießt man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, extrahiert die wässrige Phase und befreit die vereinigten organischen Phasen im Vakuum vom Lösungsmittel. Man erhält 7,6 g (91% der Theorie) braun gefärbten kristallinen Rückstand von Verbindung 8.

1.8. Schritt h: Herstellung von Verbindung 10

Eine Suspension von 0,50 Gramm der Verbindung 8 in 10 ml Acetonitril wird unter Rühren mit 0,40 Gramm 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin (9) und 0,42 Gramm Natriumhydrogencarbonat versetzt und 24 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der sich bildende kristalline Niederschlag

wird durch Filtration abgetrennt und getrocknet. Man erhält 230 mg (35% der Theorie) der Verbindung **10** (4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (= EMD 432517)) als Hydrochlorid.

5

Das nachfolgende Formelschema betrifft die Herstellung von 4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril gemäß Beispiel 1. Die Kleinbuchstaben a bis h auf den Reaktionspfeilen korrespondieren mit den vorstehend beschriebenen Reaktionsschritten a bis h.

10

15

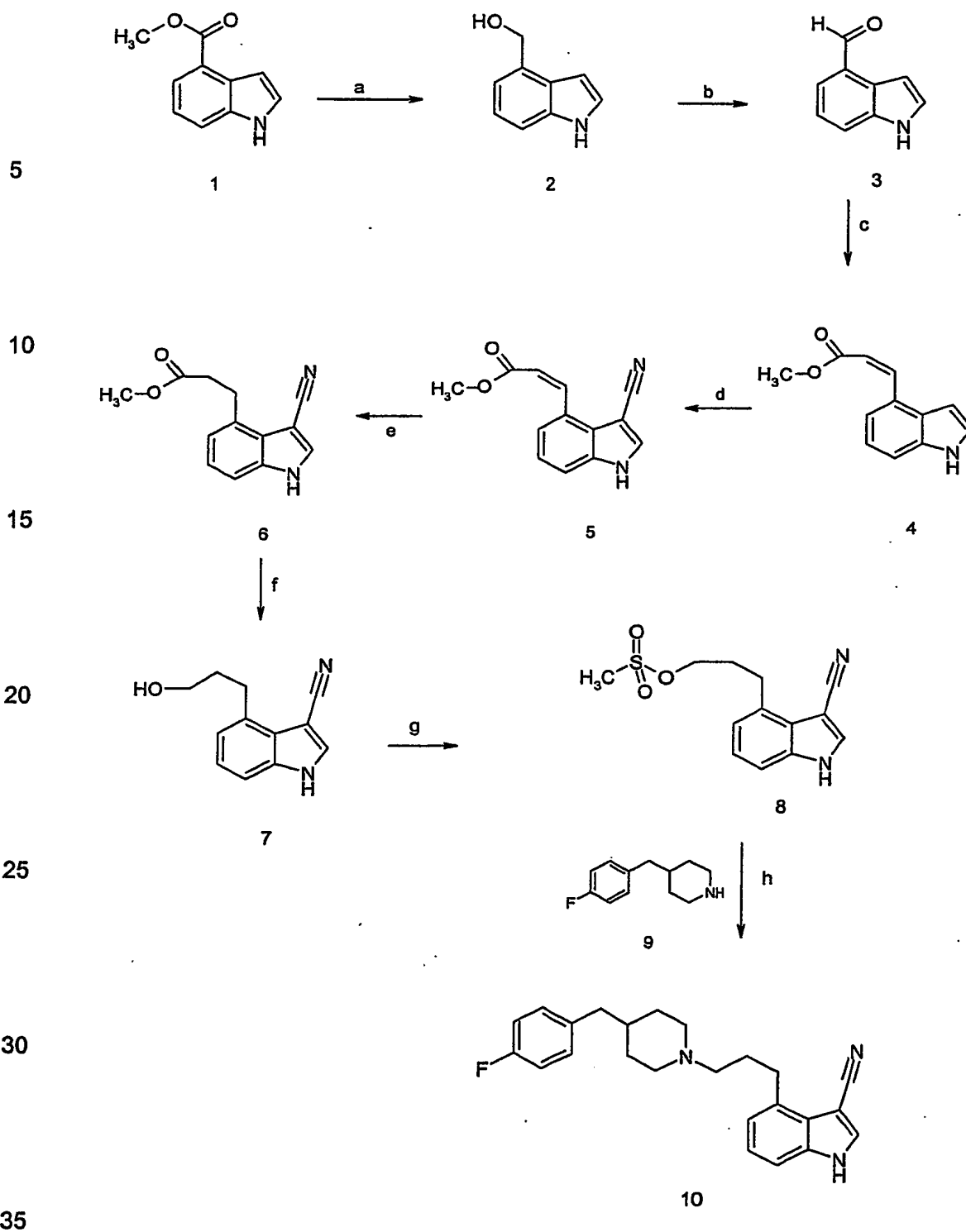
20

25

30

35





Beispiel 2

Analog zu dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen erhalten werden:

5

6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril  
(= EMD 410130);

10

6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril (= 432514);

6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril (= EMD 432515);

4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril (= EMD 432572);

15

4-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril (= EMD 432574);

5-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril;

5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;

20

5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-  
carbonitril.

25

Die Verbindungen können durch HPLC-Chromatographie gereinigt und/oder charakterisiert werden. Die Charakterisierung der Verbindungen über die Retentionszeit ( $R_t$ ) kann auf einer Säule 3 $\mu$  Silica-Rod mit einem 210 Sekunden Gradienten von 20 bis 100 % Wasser/Acetonitril/0,01% Trifluoressigsäure bei einem Fluss von 2,2 ml/Minute und einer Detektion bei einer Wellenlänge von 220 Nanometer erfolgen.

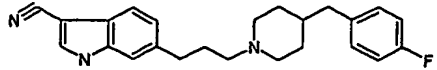
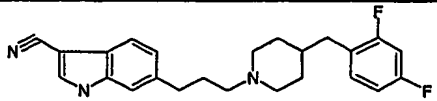
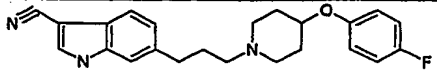
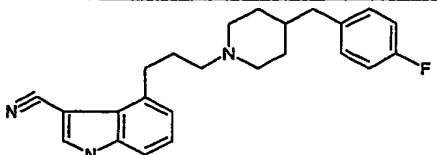
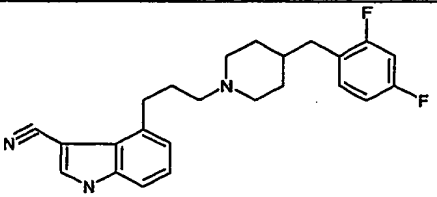
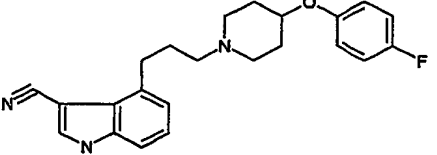
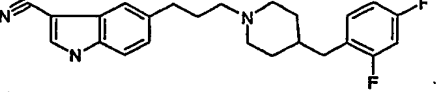
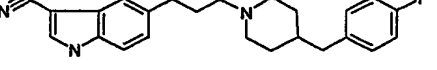
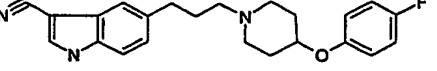
30

Physikalische Konstanten und analytische Daten (Massenspektrometrische Daten (FAB-MS) und Retentionszeiten (HPLC) der wie vorstehend synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle I zusammengefasst .

Tabelle I

35

EMD	Struktur	MW g/mol	FAB-MS [M+H] gefunden	$R_t$ (HPLC) /min
-----	----------	-------------	-----------------------------	----------------------

410130		375.49	376.25	1.203
432514		393.48	394.20	1.236
432515		377.47	378.20	1.172
432517		375.49	376.20	1.428
432572		393.48	394.20	1.443
432574		377.47	378.20	1.347
				
				
				

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

**Beispiel F: Dragees**

- 5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

- 10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

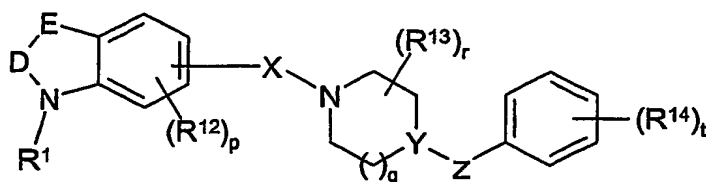
- 25 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ für H oder A,

A für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen, und

D-E für R²C=CR⁴ oder R²R³C-CR⁴R⁵ steht,

worin

R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig ausgewählt sind unter  
H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂,  
C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)ₙCN, (CH₂)ₙN(R⁶)₂, (CH₂)ₙN(R⁶)Ar,  
(CH₂)ₙN(R⁶)Het, (CH₂)ₙN(Ar)₂, (CH₂)ₙN(Het)₂, (CH₂)ₙCOOR⁶,  
(CH₂)ₙCOOAr, (CH₂)ₙCOOHet, (CH₂)ₙCON(R⁶)₂,  
(CH₂)ₙCON(R⁶)Ar, (CH₂)ₙCON(R⁶)Het, (CH₂)ₙCON(Ar)₂,  
(CH₂)ₙCON(Het)₂, (CH₂)ₙNR⁶COR⁶, (CH₂)ₙNR⁶CON(R⁶)₂,  
(CH₂)ₙNR⁶SO₂A, (CH₂)ₙSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)ₙSO₂NR⁶(CH₂)ₘAr,  
(CH₂)ₙSO₂NR⁶(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙS(O)ₙR⁶, (CH₂)ₙS(O)ₙAr,  
(CH₂)ₙS(O)ₙHet, (CH₂)ₙOOCR⁶, (CH₂)ₙHet, (CH₂)ₙAr,  
(CH₂)ₙCOR⁶, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘHet,  
(CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙOR⁶,  
(CH₂)ₙO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙSR⁶,  
(CH₂)ₙS(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙS(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙN(R⁶)(CH₂)ₘAr,  
(CH₂)ₙN(R⁶)(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙSO₂N(R⁶)(CH₂)ₘAr,  
(CH₂)ₙN(R⁶)SO₂(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙSO₂N(R⁶)(CH₂)ₘHet,

- $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $CH=N-OA$ ,  $CH_2CH=N-OA$ ,  
 $(CH_2)_nNHOA$ ,  $(CH_2)_nCH=N-Het$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCOOR^6$ ,  
 $CH=CHCH_2NR^6Het$ ,  $CH=CHCH_2N(R^6)_2$ ,  $CH=CHCH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ ,  
 $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6COOR^6$ ,  $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOCN$  oder  $(CH_2)_nNCO$  steht, worin
- $R^6$  unabhängig ausgewählt ist unter H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
- $Het$  für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$  und/oder  $OOCR^6$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest steht,
- $Ar$  für einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $NO_2$ , CN,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$  und/oder  $OOCR^6$  substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen steht,
- $w$  für 0, 1, 2 oder 3, und

- n, m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 stehen;
- 5 X für  $(\text{CHR}^7)_g$ , oder  $(\text{CHR}^7)_h\text{-Q-(CHR}^8)_k$  steht, worin
- Q ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7\text{-O})_g$ ,  $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}\text{-O})_g$ , C=O, C=S, C=NR<sup>6</sup>, CH(OR<sup>6</sup>), C(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O, C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), OC(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR<sup>6</sup>, OC(O)NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O)O, S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>,
- 10
- g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
- 15 h, k unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen, und
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig ausgewählt sind unter für den für R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> angegebenen Bedeutungen;
- 20 Y für CH, COR<sup>11</sup>, CSR<sup>11</sup> oder N steht,
- R<sup>11</sup> für H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C- Atomen steht,
- 25 Z unabhängig unter den für X angegebenen Bedeutungen ausgewählt ist,
- p, q, r unabhängig voneinander für 0, 1, 2 oder 3
- 30 t für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
- und
- 35 Hal für F, Cl, Br oder I steht, und



$R^{12}$ ,  $R^{13}$  und

$R^{14}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H  
verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  oder unabhängig von-  
einander für Hal, CN,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^6$ ,  
5  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  
 $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOOR^6$  und/oder  $C(NH)NOH$  stehen,

sowie deren Salze und Solvate.

10 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder verzweigtes  
Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, und

15 D-E für  $R^2C=CR^4$  oder  $R^2R^3C-CR^4R^5$  steht,  
worin  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig ausgewählt sind unter H, A  
und Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und  
 $R^4$  für Hal,  $CH_2Hal$ ,  $CH(Hal)_2$ ,  $C(Hal)_3$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  
 $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6COR^6$ ,  
20  $(CH_2)_nNR^6CON(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^6SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ ,  
 $(CH_2)_nS(O)_wA$ ,  $(CH_2)_nOOOR^6$ ,  $(CH_2)_nCOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSR^6$ ,  
25  $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  
30  $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ ,  
 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ ,  
 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ ,  
35  $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ ,  
 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ ,

- 5  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$  oder  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$  steht,
- m für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht und
- 10 n für 0, 1, 2 oder 3 steht;
- X für  $(\text{CHR}^7)_g$ , oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin
- 15 Q ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7-\text{O})_g$ ,  
 $\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}-\text{O})_g$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  
 $\text{C}=\text{NR}^6$ ,  $\text{C}(\text{OR}^6)(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$ ,  
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  
 $\text{CH}=\text{N-O}$ ,  $\text{CH}=\text{N-NR}^6$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{S}=\text{O}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$  und  $\text{NR}^6\text{SO}_2$ ,
- 20 g für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
- k für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht, und
- 25  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  unabhängig ausgewählt sind unter für den  
für  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$  angegebenen Bedeutungen;
- Y für CH,  $\text{COR}^{11}$  oder N steht,
- 30  $\text{R}^{11}$  für H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7  
C- Atomen steht,
- Z für  $(\text{CHR}^7)_g$  oder  $\text{Q}-(\text{CHR}^8)_k$  steht, worin
- 35 Q ausgewählt ist unter O, S,  $\text{N-R}^6$ ,  $(\text{O-CHR}^7)_g$ ,  $(\text{CHR}^7-\text{O})_g$ ,  $(\text{O-CHR}^9\text{CHR}^{10})_g$ ,  $(\text{CHR}^9\text{CHR}^{10}-\text{O})_g$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CH}(\text{OR}^6)$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,

OC(=O), C(=O)N(R<sup>6</sup>), N(R<sup>6</sup>)C(=O), S=O, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> und NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>, und

R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und

5 R<sup>14</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup> oder unabhängig voneinander für F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(NH)NOH oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> stehen.

10 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, ausgewählt unter

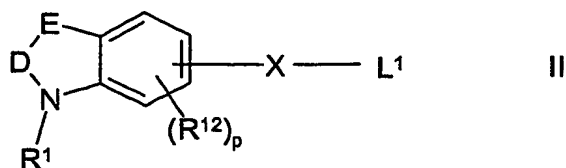
- a) 6-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- b) 6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 15 c) 6-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- d) 4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- e) 4-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 20 f) 4-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- g) 5-{3-[4-(4-Fluorphenoxy)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- h) 5-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril;
- 25 i) 5-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-1H-indol-3-carbonitril

sowie deren Salzen und Solvaten.

30 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II

35



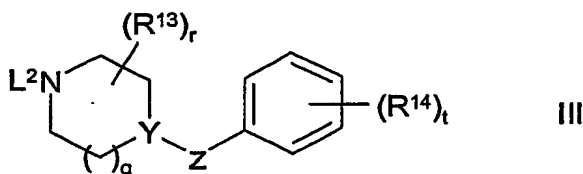
5

worin

$L^1$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ , D, E,  $R^{12}$ , p und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10

b) mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt,



15

worin

$L^2$  H oder ein Metallion bedeutet und q, Y, Z,  $R^{13}$ , r,  $R^{14}$  und t die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

und gegebenenfalls

25

c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

30

5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

35

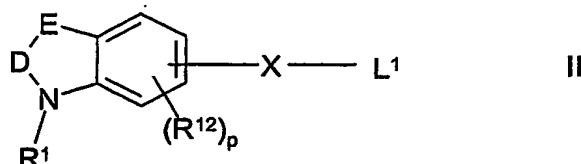
6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 5 7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten.
- 10 8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 15 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 25 11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.
- 30 12. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitor.
- 35 13. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.

14. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.

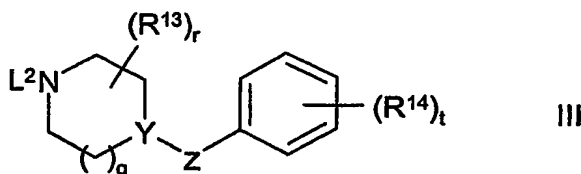
16. Verbindungen der Formel II



worin

$L^1$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ , D, E,  $R^{12}$ , p und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

17. Verbindungen der Formel III



worin

$L^2$  H oder ein Metallion bedeutet und q, Y, Z,  $R^{13}$ , r,  $R^{14}$   
und t die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5

10

15

20

25

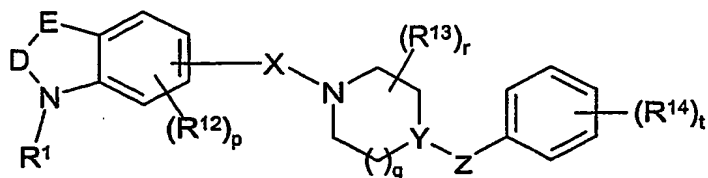
30

35

## Zusammenfassung

### Substituierte Indole der Formel I

5



10

sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze,  
worin R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p, X, Y, Z, R<sup>13</sup>, r, q, R<sup>14</sup> und t die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,  
können als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von  
neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären  
Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson-  
bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen eingesetzt werden.

20

25

30

35



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**